

⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑪ DE 2431 178 C2

⑤ Int. Cl. 4:
C07D 401/06
A 61 K 31/495

⑦ Aktenzeichen: P 24 31 178.2-44
⑧ Anmeldetag: 28. 6. 74
⑨ Offenlegungstag: 16. 1. 75
⑩ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 24. 10. 85

DE 2431178 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑬ Unionspriorität: ⑭ ⑮ ⑯
29.08.73 CH 9528-73 20.05.74 CH 6899-74

⑰ Patentinhaber:
Cermol S.A., Evionnaz, CH

⑱ Vertreter:
Jung, E., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Schirdewahn, J.,
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑲ Erfinder:
Szabo, Suzanne, La Tour de Peilz, CH; Molnar,
Francois, Blonay, CH; Mauvernay, Roland-Yves,
Riom, Puy-de-Dôme, FR; Statkov, Peter Radanov,
Genf/Genève, CH; Le Van, Chau, Monthey, CH;
Lerik-Milovanovic, Olga, Bex, CH; Straumann,
Danielle, Martigny, CH

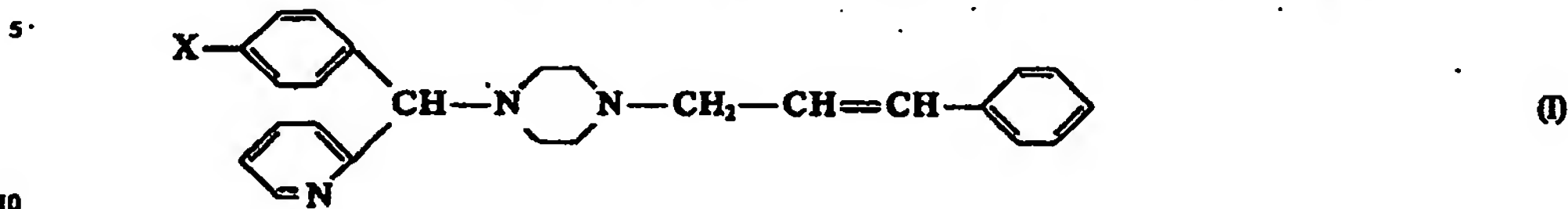
⑳ Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:
Ehrhart - Ruschig: Arzneimittel, 1, 1972, 307, 312, 313;
Houben-Weyl: Math.d.org.Ch., XI/1, 1957, 643;
C.A., 61, 1964, 16076h;

㉑ Piperazinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate

DE 2431178 C2

Patentansprüche:

1. Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I) und deren pharmakologisch verträgliche Salze



in der X ein Chlor- oder Fluoratom bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

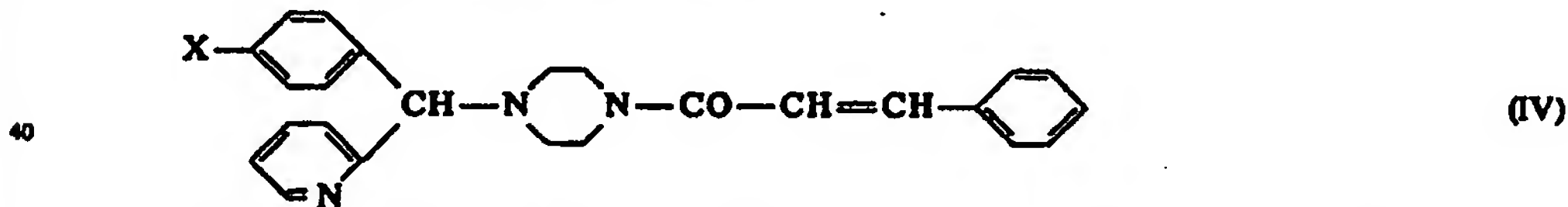


25 in der X nach Anspruch 1 definiert ist und
A ein Chlor- oder Bromatom oder ein p-Toluolsulfonylrest ist,
mit einer Verbindung der Formel (III)



umsetzt; oder

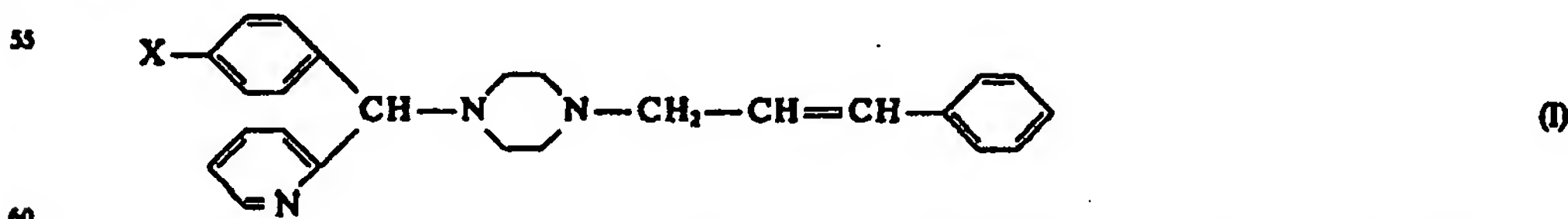
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in der X nach Anspruch 1 definiert ist, reduziert.

3. Arzneipräparate, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff in Kombination mit üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

50 Die Erfindung betrifft Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I) und deren pharmakologisch verträgliche Salze



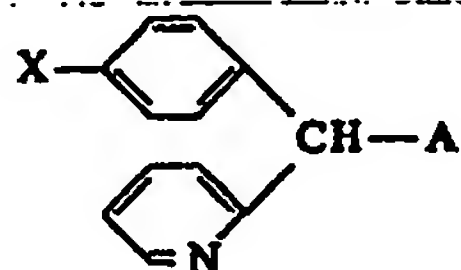
in der X ein Chlor- oder Fluoratom bedeutet.

65 Diese Verbindungen zeichnen sich aus durch eine überraschend günstige Kombination von Eigenschaften. Sie zeigen eine ausgeprägte Antihistaminaktivität bei gleichzeitiger deutlicher myorelaxierender und vasodilatatorischer Wirkung, ohne daß jedoch toxische oder sedative Nebenwirkungen auftreten.

Infolge der deutlichen Zunahme der zerebralen Durchblutung bei Verabreichung als Medikament eignen sie sich daher auch zur Bekämpfung von Kreislaufstörungen, wie Schwindelanfälle, Ohrensausen und Ohnmachten, wie sie insbesondere bei älteren Personen, z. B. auf Reisen, auftreten.

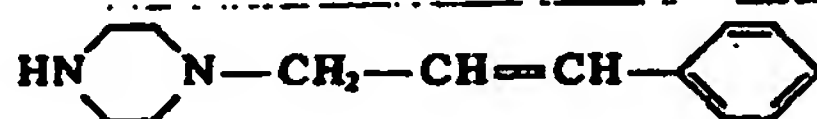
Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

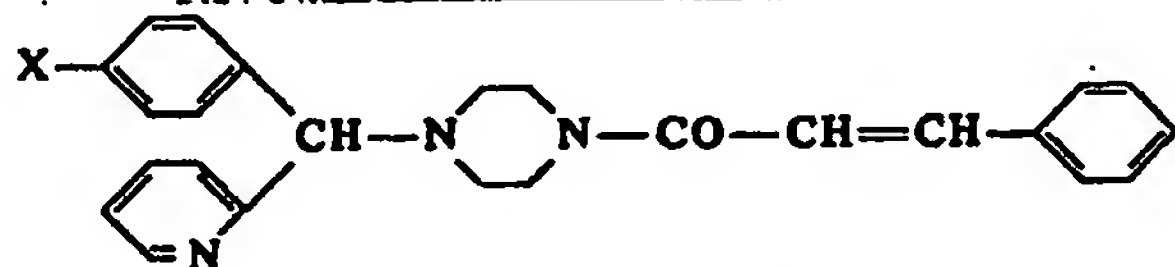
in der X nach Anspruch 1 definiert ist und
A ein Chlor- oder Bromatom oder ein p-Toluolsulfonylrest ist,
mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

umsetzt; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

in der X nach Anspruch 1 definiert ist, reduziert, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid.

Im erfindungsgemäßen Verfahren gemäß a) erhitzt man die betreffenden Ausgangsverbindungen zweckmäßig in etwa in äquimolaren Mengen in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats am Rückfluß. Die Mineralsalze werden entfernt, anschließend wird das Gemisch mit Äthylacetat versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Man erhält das entsprechende Produkt in Form des kristallisierten Hydrochlorids. Als Alkalimetallcarbonat geeignet ist Natriumbicarbonat.

Besonders günstig ist es, die Umsetzung gemäß a) in N,N-Dimethylformamid durchzuführen. Dieses Gemisch wird in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, auf 40 bis 50°C erhitzt, mit Äthylacetat versetzt und mit Salzsäure angesäuert.

Für die Ausführungsform b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Gemisch in ätherischer Lösung am Rückfluß erhitzt, bis die Reaktion vollständig abgelaufen ist, danach auf etwa -10°C abgekühlt. Der Komplex wird bei etwa -5 bis -10°C zersetzt, das Gemisch wird filtriert, die wäßrige Lösung wird mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und mit Salzsäure angesäuert. Man erhält das entsprechende Produkt in Form des kristallisierten Dihydrochlorids.

Für die Extraktion der wäßrigen Phase wird vorzugsweise Isopropyläther verwendet.

Das Ansäuern mit Salzsäure erfolgt vorzugsweise mit einem mit Salzsäure gesättigten organischen Lösungsmittel, wie Äthanol.

Die Erfindung betrifft ferner Arzneipräparate, die eine Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff in Kombination mit üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln gekennzeichnet sind. Für die erfindungsgemäßen Verbindungen beträgt die Tagesdosis etwa 5 bis 500 mg, je nach Verabreichungsart und Toxizität der Verbindung.

Beispiel 1

0,1 Mol 1-Cinnamylpiperazin (Fp. 44 bis 46°C), 14 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 0,1 Mol (2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methylchlorid, das frisch aus (2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methylchlorid-hydrochlorid freigesetzt wurde, werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid 8 Stunden auf 40 bis 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Mineralsalze abfiltriert, das Filtrat wird unter vermindertem Druck bei einer Temperatur unter 50°C eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus 220 ml Leichtbenzin umkristallisiert. Man erhält 23,6 g 1-(2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin. Fp. 105 bis 108°C.

Beispiel 2

11,6 g (0,065 Mol) N-Brom- α -succinimid und 0,2 g Benzoylperoxid in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff werden tropfenweise mit 10 g (0,05 Mol) 2-(4-Chlorbenzyl)-pyridin versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann wird das gebildete Succinimid bei Raumtemperatur abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene

eingedampft. Der bräunliche ölige Rückstand (11,7 g), der aus α -(2-Pyridyl)-4-chlorbenzylbromid besteht, wird ohne vorhergehende Reinigung mit 10,1 g 1-Cinnamylpiperazin und 12,0 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 80 ml trockenem Xylol 4 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Mineralsalze abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der halb ölige, halb kristalline Rückstand wird aus 250 ml Leichtbenzin (Siedebereich 60 bis 90°C) umkristallisiert. Man erhält 15,6 g 1-(2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin, Fp. 105 bis 107°C. Ausbeute: 71%, bezogen auf 2-(4-Chlorbenzyl)-Pyridin.

Die folgende Verbindung wird in entsprechender Weise hergestellt: 1-(2'-Pyridyl-4''-fluorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin, Fp. 92 bis 94°C.

1. Toxizität

1.1. Akute Toxizität

1-(2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin (Verbindung A) und 1-(2'-Pyridyl-4''-fluorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin (Verbindung B) werden, jeweils in Form des Trichlorids, oral an Mäuse und Ratten verabreicht.

Tabelle I

Akute Toxizität

	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₁₀₀ (mg/kg)
a) Mäuse			
A	400	1180	2200
B	300	497,50	700
b) Ratten			
A	500	1458,40	2500
B	350	591,67	900

Tabelle II

Toxizitätsvergleich bei Mäusen

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)
A	1180,0
B	497,50
Diphenhydramin	164,0
Cinnarizin	~ 1200

Tabelle III

Toxizitätsvergleich bei Ratten

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)
A	1458,40
Cinnarizin	~ 1200
Diphenhydramin	500

2. Antihistamin-Aktivität

2.1. Wirkung auf Histamin-Rezeptoren des Meerschweinchen-Ileums in vitro gemäß R. Magnus, »Ges. Physiol.« 102, 123 (1904), und J. M. Rossum, »Arch. Int. Pharmacodyn.« 143, 299–330, (1963).

Vergleich: Diphenhydramin. Die Dosis, die eine 50prozentige Hemmung der durch 1×10^{-8} g/ml Histamin-dihydrochlorid verursachten Spasmen hemmt, wird als ED₅₀ definiert.

Tabelle V

Antihistamin-Aktivität in vitro

	Verbindung A	Verbindung B	Diphenhydramin
ED ₅₀ g/ml	$3,6 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-8}$ *)	$1 \cdot 10^{-9}$

*) $5 \cdot 10^{-8}$ g/ml Histamin-dihydrochlorid

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben somit in vitro eine deutliche Antihistamin-Aktivität.

- 2.2 Wirkung auf experimentelle Bronchospasmen *in vivo* beim Meerschweinchen, verursacht durch Inhalation eines Histamin-Aerosols gemäß H. Lee, R. Anderson, P. Harris, »Proc. Soc. Exp. Biol. Med.«, 80, 458–462 (1952).

Vergleich: Diphenhydramin. Die Dosis, die 50% der Tiere vor Bronchospasmen schützt, ist die ED₅₀ in mg/kg.

Tabelle VI

Antihistamin-Aktivität *in vivo*

	Verbindung A	Verbindung B	Diphenhydramin
ED ₅₀ mg/kg	6,64	1,75	5,0

Die Verbindung B ist also deutlich wirksamer als Diphenhydramin, wogegen die Verbindung A eine ähnliche Wirkung wie Diphenhydramin hat. Beide erfindungsgemäße Verbindungen zeigen einen günstigeren therapeutischen Index LD₅₀/ED₅₀ als die Vergleichsverbindung.

- 2.3. Wirkung auf die hypotensive Aktivität von Histamin bei der Katze.

Die durch Histamin induzierten hypotensiven Spitzen bei der Katze werden durch vorherige Gaben der Verbindung A gehemmt.

Die Katzen werden mit Phenobarbital anästhesiert. Der Blutdruck wird an einer Kopfschlagader mit einem Sensor gemessen und auf einem Dynographen aufgezeichnet.

Es werden erst 0,1 µg/kg Histamin, dann 5 mg/kg Verbindung A i.v. verabreicht.

Wird die Verbindung 10 Minuten nach dem Histamin verabreicht, so beträgt die Hemmung der hypotensiven Spitzen 72,47%, bei 30 Minuten nach dem Histamin 69,91% und bei 60 Minuten nach dem Histamin 68,39%.

3. Myorelaxierende Wirkung

- 3.1. Myorelaxierende Wirkung auf die glatte Muskelfasern des isolierten Meerschweinchen-Ileums, das durch Bariumchlorid (10⁻⁴ g/ml) kontrahiert wird, gemäß R. Magnus, »Arch. Ges. Physiol.«, 102, 123 (1904), und J. M. van Rossum, »Arch. Int. Pharmacodyn.«, 143, 299–330 (1963).

Vergleich: Papaverin. ED₅₀ ist die Dosis in g/ml, die 50% der durch Bariumchlorid verursachten Kontraktionen hemmt.

Tabelle VIII

Spasmolytische Wirkung auf das Meerschweinchen-Ileum

	Verbindung A	Verbindung B	Papaverin
ED ₅₀ g/ml	1 · 10 ⁻⁶	1 · 10 ⁻⁶	4 · 10 ⁻⁶

Die Verbindungen A und B haben somit eine deutlich myorelaxierende (spasmolytische) Wirkung auf die glatte Muskulatur des Meerschweinchen-Ileums.

Auf durch Serotonin oder Acetylcholin induzierte Kontraktionen des isolierten Meerschweinchen-Ileums haben die erfindungsgemäßen Verbindungen keine spezifische Wirkung.

Auch die durch Adrenalin verursachten Kontraktionen des Vas deferens beim Schwein werden durch die Verbindung A nicht gehemmt.

- 3.2. Myorelaxierende Wirkung auf die glatten Muskelfasern der Gefäße, die durch Depolarisation kontrahiert sind, am perfundierten Kaninchen-Ohr, gemäß dem modifizierten Verfahren von J. A. Gaddum und H. Kwiatnowsky, »J. Physiol.« (London), 94, 87 (1938).

Vergleich: Cinnarizin. Die ED₅₀ ist die Dosis in mMol/ml, die 50% der glatten Muskelfasern der durch Depolarisation kontrahierten Gefäße entspannt und die Menge an Perfusat um 50% erhöht.

Tabelle IX

Vasodilatorische Wirkung

	Verbindung A	Verbindung B	Cinnarizin
ED ₅₀ mMol/ml	1,30 · 10 ⁻⁵	—	1,35 · 10 ⁻⁵

Die Wirkung der Verbindung A ist mit der von Cinnarizin vergleichbar, bei höheren Konzentrationen ist sie allerdings deutlicher ausgeprägt.

3.3 Wirkung auf die glatte Muskulatur der Luftröhre beim Meerschweinchen.

Die Luftröhre eines durch Schlag getöteten Meerschweinchens wird in Spiralförmig in Tyrode-Lösung suspendiert und bei 37°C mit einem Gemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid begast. Nach 3 Stunden wird das Präparat mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung B behandelt. Die Kontraktionen der Luftröhre werden isotonisch aufgezeichnet.

Bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ g/ml hat die Verbindung B eine relaxierende Wirkung von $32 \pm 23,5$ mm, bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ g/ml beträgt sie $107,3 \pm 24,1$ mm (jeweils Mittel von acht Versuchen).

4. Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Zur Feststellung von neurotoxischen, sedativen oder psychotropischen Nebenwirkungen werden folgende Tests durchgeführt:

- Irwin-Test (Irwin, S., »Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem.«, 1959)
- Flucht-Test (Kneip, P., »Arch. Int. Pharmacodyn.«, 126, 238, 1960)
- Kamin-Test (Boissier, J. R. Tarolyj und Diverres, J. G., »Med. Exp.«, 3, 81, 1960)
- Rota-Rod-Test (Tripod, S., Studer, A., und Meier, R., »Arch. Int. Pharmacodyn.«, 112, 319, 1957)
- Hemmung der Aggressivität (Yen et al., »Arch. Int. Pharmacodyn.«, 123, 179)
- Spontane Motilität (gekreuzte photoelektrische Strahlenmethode)
- Supramaximaler Elektroschock (Corneal-Elektroden, Rechteckwellen von konstanter Intensität: 40 mA, 50 Hz, 10 ms, Dauer 0,2 s)

Tabelle X

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem.
Vergleich: Cinnarizin und Diphenhydramin
Versuchstiere: Mäuse

Tests	Verbindung B 50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	Verbindung A 100 mg/kg	Cinnarizin · 2 HCl 100 mg/kg	Diphen- hydramin 100 mg/kg
Irwin-Test	keine anormalen Manifesta- tionen	keine anormalen Manifesta- tionen	Muskeltonus gering vermindert	—	—	—
Flucht-Test % Zu- (↑) oder Abnahme (↓) der Fluchtversuche	↑ 23,64%	↓ 24,70%	↓ 48,49%	↓ 18,32%	↓ 31%	↓ 44,64%
Kamin-Test, % Ausbrüche in weniger als 30 Sekunden	100%	100%	~90%	100%	100%	0%
Elektroschock % Schutz	0%	0%	16,67%	10%	0%	100%
Motilität: Aktimeter % Zu- oder Abnahme	↓ 24,06%	↓ 26,91%	↓ 39,64%	↓ 15,25%	↓ 24,3%	↓ 24,22%
Hemmung der Aggressi- vität, % Paare an männ- lichen Mäusen, die die Aggressivität verloren haben	0%	0%	—	0%	0%	100%
Rota-Rod-Test, % Tiere, die den Test bestehen	100%	100%	100%	100%	100%	25%
Potenzierung einer in- aktiven Nembutaldosis % der Tiere, die den Aufrichtreflex verlieren	—	—	—	0%	16,66	0%

Die erfindungsgemäßen Verbindungen A und B haben somit keinerlei sedative oder neurotoxische Wirkun-

gen. Auch bei zwei nicht narkotisierten Katzen und sechs nicht narkotisierten Meerschweinchen konnte bei oraler Verabreichung der Verbindung B in Dosen von 15 bzw. 100 mg/kg (höher als die therapeutische Dosis) keine Veränderung im Verhalten beobachtet werden.

Zusammenfassend hat die erfindungsgemäße Verbindung A, d. h. 1-(2'-Pyridyl-4''-chlorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin, folgende pharmakologische Eigenschaften:

Sie relaxiert die glatten Muskelfasern der Gefäße und erhöht die periphere Durchblutung, ohne eine erhöhte Herzleistung zu verursachen und unabhängig vom autonomen Nervensystem.

Sie erniedrigt die Empfindlichkeit der glatten Muskelfasern der Gefäße gegen gefäßverengende Substanzen.

Sie verursacht eine anhaltende Erhöhung der zerebralen Blutzirkulation. Durch diese Erhöhung ist das Angebot an Sauerstoff an das Hirn deutlich vergrößert. Diese Wirkungen sind nicht von einer gleichzeitigen Veränderung des Blutdrucks begleitet.

Die Verbindung A ist in vitro und in vivo ein Histamin-Antagonist.

Bei Tieren, die mit einer um etwa 15mal größeren Dosis als die therapeutische Dosis behandelt worden sind, zeigen sich keine Veränderungen im Verhalten.

Die Verbindung A ist nicht toxisch und wird von Ratten und Menschen gut vertragen.

Die Verbindung A ist somit für die Behandlung von systemischen zerebralen Durchblutungsstörungen geeignet.

Die erfindungsgemäße Verbindung B, d. h. 1-(2'-Pyridyl-4''-fluorphenyl)-methyl-4-cinnamylpiperazin, hat folgende pharmakologische Eigenschaften:

Sie relaxiert die glatten Muskelfasern, insbesondere die glatte Muskulatur der Bronchien.

Die geringe Dosis von 1,75 mg/kg, oral verabreicht, schützt 50% der behandelten Tiere vor experimentellen Bronchospasmen.

Sie erniedrigt die Empfindlichkeit der glatten Muskelfasern gegenüber kontrahierenden Substanzen.

Sie ist in vitro und in vivo ein Histamin-Antagonist.

Sie hat keine sedative Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Sie verursacht bei Tieren, die mit therapeutischen Dosen behandelt worden sind, keine Veränderungen im Verhalten.

Die Verbindung B scheint somit als Bronchodilator geeignet.

Die Vergleichssubstanz Avil ist zwar ein typisches Antihistaminikum, doch zeigt es immer noch einschläfernde Wirkung und ist daher z. B. für Kraftfahrer nicht geeignet. Außerdem zeigt es weder myorelaxierende noch vasodilatorische Wirkung.

2. Cinnam(o)ylpiperazines

Szabo, Suzanne; Molnar, Francois; Mauvernay, Roland Y.; Statkov, Peter R.; Le Van Chau; Lerik-Milovanovic, Olga; Straumann, Danielle

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 2431178	A1	19750116	DE 1974-2431178	19740628
DE 2431178	C2	19851024		
CH 583713	A	19770114	CH 1973-9528	19730629
US 3940386	A	19760224	US 1974-481794	19740621
SE 7408344	A	19741230	SE 1974-8344	19740625
NL 7408507	A	19741231	NL 1974-8507	19740625
NL 184682	B	19890501		
NL 184682	C	19891002		
FR 2234898	A1	19750124	FR 1974-22314	19740626
ES 427682	A1	19760901	ES 1974-427682	19740626
CA 1025452	A1	19780131	CA 1974-203446	19740626
BE 816984	A1	19741016	BE 1974-145991	19740627
FI 7401996	A	19741230	FI 1974-1996	19740627
DK 7403483	A	19750421	DK 1974-3483	19740628
GB 1461689	A	19770119	GB 1974-28736	19740628
AT 7405393	A	19770515	AT 1974-5393	19740628
AT 340932	B	19780110		
JP 50036480	A2	19750405	JP 1974-74918	19740629
JP 60037095	B4	19850824		

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

About 20 cinnam(o)ylpiperazines, e.g. I ($n = 0$ or 2 ; $Z = \text{CH}_2$ or CO ; $\text{R}_m = \text{H}$, 4-Cl , 4-F , or $2,4\text{-Cl}_2$; $\text{R}_1 = \text{C}_3\text{-6}$ cycloalkyl or 2- , 3- , or 4-pyridyl ; $\text{R}_2 = \text{H}$, Me , Bu , or OH), and(or) their salts were prepared and useful as spasmolytics and vasodilators (no data). LD_{50} values were obtained in the mouse and rat. Thus, 1-cinnamoylpiperazine and cyclopropylphenylmethyl chloride were refluxed in BuOH containing NaHCO_3 to give, after HCl -treatment, 79% I.HCl ($n = 0$, $Z = \text{CO}$, $\text{R}_m = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{cyclopropyl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$) (II), which on reduction with LiAlH_4 gave 71% corresponding I ($Z = \text{CH}_2$). II was also prepared in 90.1% yield from 1-(α -cyclopropylbenzyl)piperazine and cinnamoyl chloride. Reaction of 1-cinnamylpiperazine (III) with phenyl(2-pyridyl)methyl chloride in DMF containing K_2CO_3 gave 64% I ($n = 0$, $Z = \text{CH}_2$, $\text{R}_m = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-pyridyl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$). Reaction of III with 3-(4-chlorophenyl)-3-(2-pyridyl)propionaldehyde and HCO_2H gave 68% I ($n = 2$, $Z = \text{CH}_2$, $\text{R}_m = 4\text{-Cl}$, $\text{R}_1 = 2\text{-pyridyl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$). 2-Bromopyridine reacted successively with BuLi and 3-(4-cinnamyl-1-piperazinyl)propiophenone in THF to give 74% I ($n = 2$, $Z = \text{CH}_2$, $\text{R}_m = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-pyridyl}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$).